



## Document Summary

New  
Search

Help

[Preview Claims](#)[Preview Full Text](#)[Preview Full Image](#)

Email Link:

**Document ID:** JP 62-114952 A2**Title:** PRODUCTION OF SUBSTITUTED PHENETHYLAMINE DERIVATIVE**Assignee:** YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD**Inventor:** FUJIKURA TAKASHI  
NIIGATA KUNIHIRO**US Class:****Int'l Class:** C07C 143/80 A**Issue Date:** 05/26/1987**Filing Date:** 11/13/1985**Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain the titled compound useful as a blocking agent of  $\alpha$ -receptor of sympathetic nervous system by a short process readily, by reacting a phenethylamine derivative with a substituted phenoxyacetaldehyde and reducing a reaction product.

**CONSTITUTION:** A phenethylamine derivative shown by the formula I (R1 is lower alkoxy; R2 is lower alkyl) is reacted with a substituted phenoxyacetaldehyde shown by formula II (R3 is lower alkoxy) and the reaction product is reduced to give a compound shown by formula III or its salt. Catalytic reduction using platinum oxide as a catalyst or reduction using a metallic hydroxide such as sodium boron hydride, etc., may be applied as the reduction. The reaction process is shortened, the treatment and operation are simple and since racemization will not occur in the reaction process, the aimed compound keeping a corresponding optical activity can be obtained when an optically active substance of the compound shown by formula I is used.

(C)1987,JPO&amp;Japio

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>  
C 07 C 143/80識別記号 庁内整理番号  
7188-4H

④ 公開 昭和62年(1987)5月26日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

④ 発明の名称 置換フェネチルアミン誘導体の製造法

① 特 願 昭60-254326

② 出 願 昭60(1985)11月13日

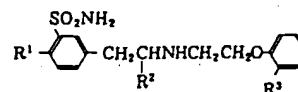
⑦ 発 明 者 藤 倉 峻 浦和市白幡4-3-17  
 ⑦ 発 明 者 新 形 邦 宏 上尾市中分335-12  
 ⑦ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1  
 ⑦ 代 理 人 弁理士 藤野 清也 外1名

明 細 書

式

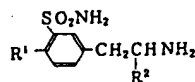
## 1. 発明の名称

置換フェネチルアミン誘導体の製造法



## 2. 特許請求の範囲

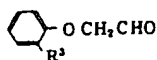
## 1. 式



(式中、R<sup>1</sup>は低級アルコキシ基を、R<sup>2</sup>は  
低級アルキル基を意味する。)

で示されるフェネチルアミン誘導体と

式

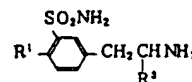


(式中、R<sup>3</sup>は低級アルコキシ基を意味する。)  
で示される置換フェノキシアセトアルデヒド  
とを反応させ、反応生成物を還元することを  
特徴とする

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記の意味を  
示す。)

で示される置換フェネチルアミン誘導体また  
はその塩の製造法。

## 2. 式

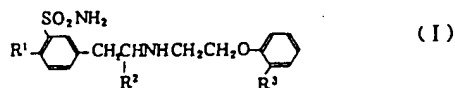


で示されるフェネチルアミン誘導体がR(-)-  
5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシ  
ベンゼンスルホンアミドまたはR(+)-5-(2-  
アミノプロピル)-2-メトキシベンゼン  
スルホンアミドである特許請求の範囲第1項  
記載の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は、医薬特に交感神経 $\alpha$ 受容体遮断作用を有する薬剤として有用な置換フェネチルアミン誘導体(I)の新規製造法に関する。



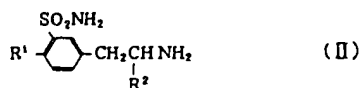
(式中、 $R^1$ は低級アルコキシ基を、 $R^2$ は低級アルキル基を、 $R^3$ は低級アルコキシ基を意味する。以下同じ。)

## (従来の技術)

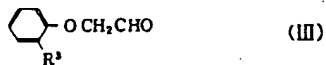
この化合物(I)は、従来特開昭54-73751号および特開昭56-110665号公報等に記載された方法により、ハロヒドリン(イ)またはエポキシド(ロ)と置換フェノキシエチルアミン(ハ)とからフェニルエタノールアミン(ニ)をつくり、これをハロゲン化してハライド(ホ)としたのち、還元することにより製造されていた。

## (発明の解決手段)

本発明の製造法は、式



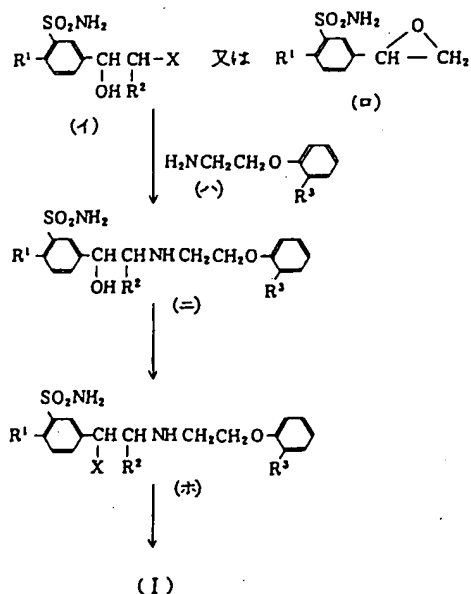
で示されるフェネチルアミン誘導体(II)と式



で示される置換フェノキシアセトアルデヒド(III)とを反応させ、ついで反応生成物を還元することによりなる頭置換フェネチルアミン誘導体(I)またはその塩の製造法である。

ここに、 $R^1$ または $R^3$ の意味する低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等が、また、 $R^2$ の低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ヒープチル基、ペンチル基等が挙げられる。

本製造法を実施するには先ずフェネチルアミン誘導体(II)と反応対応量の置換フェノキシア



(式中、Xはハロゲン原子を意味し、また、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前記の意味を示す。)

セトアルデヒド(III)とを適当な溶媒中で反応させ、ついで反応生成物を還元する。

フェネチルアミン誘導体(II)とアルデヒド(III)との反応は、反応成分を溶解しうる不活性な溶媒(たとえばメタノール、エーテル、ベンゼン等)の中で、室温乃至加温して行なう。反応は1時間程度で完結する。反応生成物は、反応液のまま、あるいは一旦単離したのち、還元する。なお、この反応ではアルデヒド(III)の代わりに、反応するアセタール体を使用することができる。この場合アセタール体は反応に先立って塩酸等の強酸を用いて加水分解したのち、反応に供される。

還元は、酸化白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル等を触媒とする接触還元、水素化ホウ素ナトリウム、水酸化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素化物による還元が採用できる。

## (発明の効果)

本発明の製造法は、従来の方法に比べて反応

工程が短縮されており、処理操作が簡素であるから、工業的実施に適している。

また、本発明の製造法は、反応の過程でラセミ化をともしないことから、原料化合物としてフェネチルアミン誘導体(II)の光学活性体を使用するときは、対応する光学活性を保持した目的化合物を得ることができる。

#### (実施例)

つきに実施例により本発明の製造法をさらに説明する。なお、本製造法で使用する原料化合物の置換フェノキシアセトアルデヒド(III)またはそのアセタールは新規化合物である。その製造法を参考例1で示す。また、光学活性なフェネチルアミン誘導体(II)の製造法を参考例2および3で示す。

#### 参考例 1.

水素化ナトリウム(油中60%, 4.6g)を乾燥ジメチルホルムアミド(100ml)中で攪拌し、 $\alpha$ -エトキシフェノール(13.8g)をゆっくり加える。混合物を60℃で1時間加熱攪拌し、ついで氷冷下でブロムアセトアルデヒド ジエチル アセタール(19.7g)を1時間かけて滴下した。反応混合物を室温で1夜攪拌し、60℃で2時間加熱攪拌した後、水(500ml)に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマト(溶出液:

ベンゼン)に付し、2-( $\alpha$ -エトキシフェノキシ)アセトアルデヒド ジエチル アセタールを油状物(12g)として得、その<sup>1</sup>H-NMRスペクトルで特性化した。<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.24(6H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>×2), 1.42(3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.4~3.9(4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>×2), 3.9~4.2(4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<), 4.86(1H, t, J=5Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<), 6.88(4H, s, 芳香環), 沸点113~116℃/0.5mmHg

#### 参考例 2. (R(+))体の製造例)

a) (+)-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン[( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup>-30.1°(c=1.2, メタノール), 1.5g]をピリジン(6ml)に溶解し、無水酢酸(3ml)を加えて室温で1時間放置したのち、溶媒を留去する。残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去した後、粗結晶をn-ヘキサン-ベンゼンから再結晶してR(+)-N-アセチル-2-(p-メトキシフェニル)-1-

メチルエチルアミンを1.8g得た。

(i) 融点 92~93℃

(ii) 元素分析値(C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>として)

	C	H	N
計算値(%)	69.54	8.27	6.76
実測値(%)	69.41	8.19	6.66

(iii) 比旋光度 ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> 14.8° (c=1.09, メタノール)

b) クロルスルホン酸(60g)を-10℃に冷却し、R(+)-N-アセチル-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(6g)を加える。0~5℃で1時間攪拌した後、反応液を氷水(600g)に注加し、析出した油状物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去した後、残渣は精製することなく、テトラヒドロフラン120mlに溶解し、5~10℃で濃アンモニア水(180ml)を滴下して室温で1時間攪拌する。析出した結晶をろ取し、水洗後メタノールから再結晶してR(+)-5-[2-(アセチルアミノ)プロピル]-2-メ

トキシベンゼンスルホンアミドを6 g得た。

(i) 融点 197~198℃

(ii) 元素分析値 ( $C_{12}H_{11}N_2O_2S$ として)

	C	H	N
計算値(%)	50.34	6.34	9.78
実測値(%)	50.28	6.41	9.69

(iii) 比旋光度  $(\alpha)_D^{25} 14.7^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)

c) R(+)-5-[2-(アセチルアミノ)プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (5 g) を5%塩酸(125 ml)に溶解し、16時間加熱還流する。溶媒を留去した後、粗結晶をイソプロピルアルコールから再結晶してR(+)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩4.5 gを得た。

(i) 融点 273~277℃(分解)

(ii) 元素分析値 ( $C_{10}H_{11}ClN_2O_2S$ として)

	C	H	N
計算値(%)	42.78	6.10	9.98
実測値(%)	42.68	6.00	9.93

(iii) 比旋光度  $(\alpha)_D^{25} -63^\circ$  ( $c=1.03$ , メタノール)

(i) 融点 196~198℃(メタノール)

(ii) 元素分析値 ( $C_{12}H_{11}N_2O_2S$ として)

	C	H	N
計算値(%)	50.34	6.34	9.78
実測値(%)	50.31	6.24	9.73

(iii) 比旋光度  $(\alpha)_D^{25} -14.2^\circ$  ( $c=1.01$ , メタノール)

c) 参考例2 c)の製造法において、R(+)-5-[2-(アセチルアミノ)プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの代わりに、S(+)-5-[2-(アセチルアミノ)プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドを使用しS(+)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得た。

(i) 融点 273~276℃(分解)

(ii) 元素分析値 ( $C_{10}H_{11}ClN_2O_2S$ として)

	C	H	N
計算値(%)	42.78	6.10	9.98
実測値(%)	42.65	6.03	9.89

(iii) 比旋光度  $(\alpha)_D^{25} 6.0^\circ$  ( $c=1.01$ , メタノール)

参考例 3. (S(+)-体の製造例)

a) 参考例2 a)の製造法において、(-)-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミンの代わりに、(+)-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミンを使用し、S(+)-N-アセチル-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミンを得た。

(i) 融点 94~96℃(n-ヘキサン-ベンゼン)



(ii) 元素分析値 ( $C_{12}H_{17}NO_2$ として)

	C	H	N
計算値(%)	69.54	8.27	6.76
実測値(%)	69.47	8.31	6.64

(iii) 比旋光度  $(\alpha)_D^{25} -15.3^\circ$  ( $c=1.25$ , メタノール)

b) 参考例2 b)の製造法において、R(+)-N-アセチル-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミンの代わりにS(+)-N-アセチル-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミンを使用し、S(+)-5-[2-(アセチルアミノ)プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドを得た。

実施例 1.

2-(-エトキシフェノキシ)アセトアルデヒドジエチルアセタール(2.8 g)をアセトン(20 ml)に溶解し、6N-塩酸(3 ml)を加えて室温で1.5時間攪拌する。溶媒を留去して残渣に水を加え析出油状物をエーテルで抽出し、抽出液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状残渣を得た。残渣をメタノール(100 ml)に溶解し、R(+)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(2.4 g)を加えて1時間加熱還流した。冷後、酸化白金(0.25 g)を加えて常温常圧で水素の吸収が停止するまで還元した。触媒を尹別して尹液を塩酸エタノールで酸性とし溶媒を留去し、残渣をメタノールから再結晶してR(+)-5-[2-[2-(-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩2.1 gを得た。

融点 228~230℃  $(\alpha)_D^{25} -4.1^\circ$  (メタノール)。

## 実施例 2.

実施例 1 と同様の方法で R(-)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの代りに、S(+)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドを用いて S(+)-5-[2-[2-( $\text{O}$ -エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得た。

融点 228~230°C (メタノール)。 $(\alpha)_D^{25} +4.1^\circ$   
(メタノール)

## 実施例 3.

実施例 1 と同様の方法で R(-)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの代りにラセミ体の 5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドを用いて、ラセミ体の 5-[2-[2-( $\text{O}$ -エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得た。融点 254~256°C (エタノール)。

$(\alpha)_D^{25} -4.1^\circ$  (メタノール)。

## 実施例 5.

実施例 4 と同様の方法で R(-)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの代りに S(+)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドを用いて S(+)-5-[2-[2-( $\text{O}$ -エトキシフェノキシ)エチル]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得た。融点 228~230°C (メタノール)。 $(\alpha)_D^{25} +4.1^\circ$  (メタノール)。

## 実施例 6.

実施例 4 と同様の方法で R(-)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの代りにラセミ体の 5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドを用いてラセミ体の 5-[2-[2-( $\text{O}$ -エトキシフェノキシ)エチル]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得た。  
融点 155~156°C (エタノール)。

## 実施例 4.

2-( $\text{O}$ -エトキシフェノキシ)アセトアルデヒド ジエチル アセタール (2.8 g) をアセトン (20 ml) に溶解し、6 N-塩酸 (3 ml) を加えて室温で 1.5 時間攪拌する。溶媒留去して残渣に水を加え析出油状物をエーテルで抽出し、抽出液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状残渣を得た。残渣をメタノール (100 ml) に溶解し、R(-)-5-(2-アミノプロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (2.4 g) を加えて 1 時間加熱還流した。ついで、5~10°C で水素化ホウ素ナトリウム (0.42 g) を 1 時間かけ徐々に加えて室温で 1 夜放置した。溶媒留去して残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣を塩酸エタノールで処理し、メタノールから再結晶して R(-)-5-[2-[2-( $\text{O}$ -エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 1.6 g を得た。融点 228~230°C。